Aus der Medizinischen Universitätsklinik
ERLANGEN
Direktor: Prof. Dr. med. N. HENNING

Untersuchungen über die Rolle des 5-Hydroxytryptamin bei allergischen, rheumatischen und neoplastischen Erkrankungen, sowie über die Beeinflußbarkeit des Blutserotoninspiegels durch ACTH und Glukokortikoide.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander Universität
zu Erlangen

Vorgelegt von Hartmut Siede aus Wallensen bei Hannover

1962 № 36

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. Gerd Hegemann
Referent: Professor Dr. Norbert Henning
Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1962

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 133, 1—8 (1960)

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Untersuchungen über die Rolle des 5-Hydroxytryptamin bei allergischen und rheumatischen Erkrankungen sowie über die Beeinflußbarkeit des Blutserotoninspiegels durch ACTH und Glucocorticoide*

Von

E. Schmid, F. Scheiffarth, L. Zicha und H. Siede**

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Oktober 1959)

In den letzten Jahren wurde auf Grund klinischer und tierexperimenteller Untersuchungen dem Serotonin (5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat) neben dem Histamin eine Rolle bei allergischen und entzündlichen Prozessen zugeschrieben. So weiß man heute, daß beide biogenen Amine bei der Antigen-Antikörperreaktion oder durch sogenannte Histaminliberatoren aus Mastzellen oder Formelementen des Blutes freigesetzt werden können[5, 6, 30, 39, 47, 52, 62, 63]. Im Tierexperiment oder beim Asthmatiker führt ihre Inhalation zum Bronchospasmus[1, 2, 4, 15, 17, 26, 29, 35, 36, 42, 43, 57]. Dementsprechend wird beim Carcinoidsyndrom, einer mit vermehrter Serotoninproduktion einhergehenden Erkrankung, eine asthmoide Dyspnoe relativ häufig beobachtet[41, 61].

Im Tierversuch führt Serotonin ebenso wie Histamin zu einer Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems[3, 8, 9, 10, 14, 18, 20, 33, 37, 46, 48, 49, 58, 59, 60]. Umgekehrt bewirkt die Zufuhr von Glucocorticoiden im Tierexperiment und beim Menschen eine Verminderung des Histamingehalts von Blut und Geweben sowie eine Reduzierung des neugebildeten und des liberierbaren Histamins[21, 22, 44, 50, 51]. Bei adrenalektomierten Tieren ist dagegen nicht nur der Histamin-, sondern auch der Serotoningehalt des Gewebes erhöht[28].

Es blieben nun folgende Fragestellungen zu klären:

1. Bestehen Unterschiede zwischen dem Serotoningehalt des Blutes normaler Vergleichspersonen und Patienten mit Erkrankungen des allergischen und rheumatischen Formenkreises?

2. Wird der Serotoningehalt des Blutes, ähnlich wie der an Histamin, unter der Behandlung mit ACTH und Glucocorticoiden verändert?

* Herrn Professor Dr. F. Eichholtz zum 70. Geburtstag gewidmet.
** D 29.

Methodik

20 cm³ Blut wurden 24 Std lang mit 95%igem Aceton versetzt. Nach Filtration wurde der Rückstand 4mal mit Aceton nachgewaschen, die vereinigten Filtrate im Vakuum bei 60° C eingeengt und anschließend mit destilliertem Wasser auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt. Die biologische Vergleichsbestimmung mit einer bekannten Lösung von 5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat* erfolgte am isolierten oestrogensensibilisierten Rattenuterus[12, 16, 23] mit Hilfe des sog. „Vierpunktverfahrens" (four point assay nach Burn und Mitarbeitern[7]). Zum Ausschluß anderer oxytokisch wirksamer Substanzen erfolgte jeweils ein Blockadeversuch mit d-Lysergsäure-diaethylamid (LSD 25)* oder seinem in 2-Stellung bromierten Derivat (BOL 148)*.

Die Vergleichsgruppe setzte sich aus 100 gesunden Versuchspersonen bzw. Probanden, bei denen Allergosen, rheumatische und hämatologische Erkrankungen[24, 56, 64], Magenresektionen[53], Leber- und Nierenkrankheiten[53, 54] sowie eine Vorbehandlung mit Reserpin ausgeschlossen waren, zusammen. Weiterhin wurden 49 Kranke mit allergischen oder rheumatischen Affektionen untersucht. Schließlich bestimmten wir die Serotoninwerte an 82 Versuchspersonen vor und nach Verabreichung von ACTH bzw. von Glucocorticoiden. Die Zählung der Thrombocyten erfolgte nach Fonio.

Ergebnisse

Bei der Vergleichsgruppe betrugen die Mittelwerte des Serotoningehalts 119,6 ± 4,8 mμg/ml Blut bzw. 72,7 ± 4,2 mμg/10⁸ Blutplättchen. Die 5-Hydroxytryptaminwerte von Kranken mit allergischen Dermatosen, Bronchialasthma bzw. Colitis ulcerosa unterschieden sich nicht wesentlich vom Mittelwert der Vergleichsgruppe (Abb. 1). Auch in einem Fall von Sklerodermie, weiteren 2 Patienten mit Dermatomyositis sowie bei 11 Fällen von akutem rheumatischen Fieber oder sekundär-chronischem Gelenkrheumatismus war das Blutserotonin im Bereich der Norm. Dagegen fand sich eine signifikante Verminderung auf 34 ± 7 mμg Serotonin/ml Blut bzw. 31 ± 8 mμg/10⁸ Thrombocyten ($P > 0{,}01$) in 8 Fällen von primär-chronischer Polyarthritis (Abb. 1).

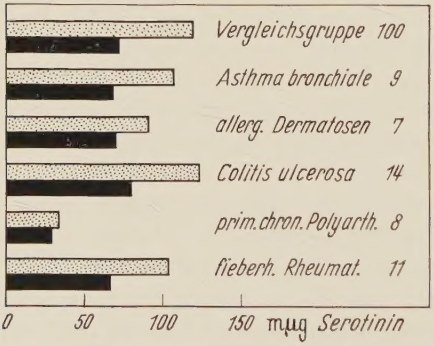

Abb. 1. Serotoningehalt im Blut (mμg/ml, graue Säulen) und in den Blutplättchen (mμg/10⁸ Thrombocyten, schwarze Säulen) bei Vergleichspersonen sowie Patienten mit allergischen und rheumatischen Erkrankungen

Bei 8 adrenalektomierten Ratten fanden wir 3—5 Tage nach dem Eingriff einen mittleren Serotoningehalt des Serum von 85 mμg/ml, wäh-

* Für die freundliche Überlassung von Versuchssubstanzen sind wir der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, Grenzach i. Baden, sowie der Sandoz AG, Basel, sehr zu Dank verpflichtet.

rend die Normalwerte, in Übereinstimmung mit ERSPAMER[13] sowie DE MAIO[11], etwa 400—600 mμg/ml betragen.

Der Einfluß des adrenocorticotropen Hormons wurde an 10 Probanden vor und nach 4stündiger i. v. Infusion von 25 E ACTH mit 500 cm³ 5%iger Glucose untersucht, wobei gleichzeitig Kontrollen der Eosinophilen und der Thrombocyten vorgenommen wurden. Der 5-Hydroxytryptamingehalt von Blut und Blutplättchen blieb bei 7 Probanden,

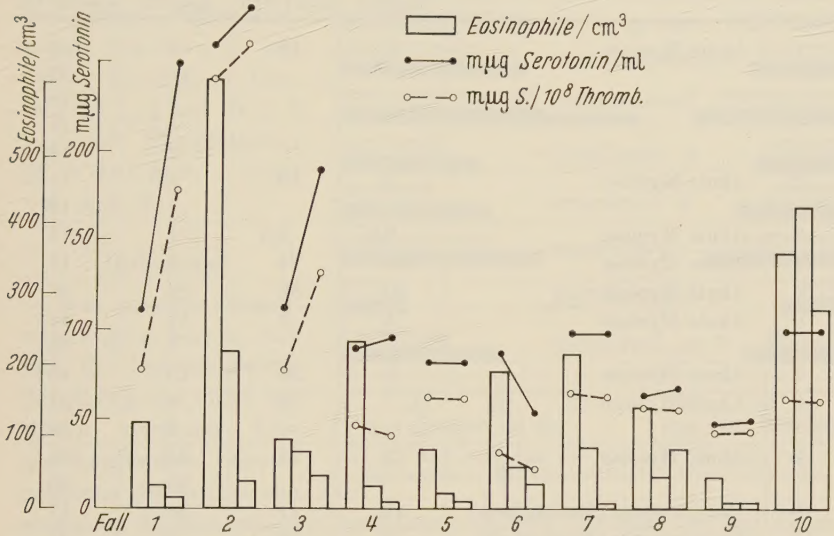

Abb. 2. Verhalten der Bluteosinophilen und der Serotoninkonzentration von Blut und Thrombocyten bei i.v. Infusion von 25 E ACTH

darunter einer Patientin mit Sheehan-Syndrom (Fall 10), praktisch unverändert, stieg in 2 Fällen an und sank 1mal ab. Zum Verhalten der Eosinophilen bestand keine Beziehung (vgl. Abb. 2).

Kontrollen des Blutserotoninspiegels von Patienten, die mit Prednison, Prednisolon, 6-Methylprednisolon, Triamcinolon oder Dexamethason behandelt worden waren, erfolgten jeweils vor und im allgemeinen 5 bis 20 Tage nach Therapiebeginn. Zunächst interessierte eine Reihe hämatologischer Erkrankungen, da hier erfahrungsgemäß stark erniedrigte Ausgangswerte vorkommen[24,56]. Bei 9 akuten Myelosen führten die verschiedenen Glucocorticoide selbst in hoher Dosierung nicht zu einem wesentlichen Anstieg des 5-Hydroxytryptamingehalts von Blut und Thrombocyten, wobei die Verlaufsbeobachtungen sogar bis zu 40 Wochen ausgedehnt wurden. Gleiche Resultate konnten wir auch in 2 Fällen von Markaplasie sowie bei 3 von 5 Patienten mit Lymphogranulomatose verzeichnen. Im Gegensatz dazu nahmen die Serotoninwerte bei je 2 Fällen von akuter Reticulose bzw. essentieller thrombopenischer Purpura unter

der Glucocorticoidbehandlung erheblich zu (Tabelle). Die Abb. 3 zeigt schließlich in sämtlichen Gruppen einen mehr oder weniger ausgeprägten

Tabelle. *Serotoningehalt von Blut und Thrombocyten bei hämatologischen Krankheiten vor und nach Behandlung mit Glucocorticoiden*

Nr.	Diagnose	Serotoningehalt vor Glucocorticoidbehandlung		nach Glucocorticoidbehandlung	
		mμg/ml	mμg/10^8Th.	mμg/ml	mμg/10^8Th.
1	Akute Myelose	5	13	5	15
				10	27
				3	10
				4,5	15
				6	14
2	Akute Myelose	5	10	4,5	11
				7	15
3	Akute Myelose	0,8	2,5	>1	>3
4	Akute Myelose	10	24	9	13
5	Akute Myelose	20	56	22	58
6	Akute Myelose	4	7	19	42
				5	23
7	Akute Myelose	9	30	18	43
8	Akute Myelose	7	18	6	21
				3	13
9	Akute Myelose	13	45	14	44
				28	45
10	Pancytopenie (Markaplasie)	41	11	30	17
11	Pancytopenie (Markaplasie)	5	19	9	21
12	Aplastische Anämie	30	14	55	20
				90	34
13	Morbus Hodgkin	80	23	80	19
				100	26
				43	25
14	Morbus Hodgkin	58	30	100	44
15	Morbus Hodgkin	61	69	81	79
16	Morbus Hodgkin	30	37	36	42
17	Morbus Hodgkin	34	30	35	30
18	Akute Reticulose	0,7	1,5	27	74
19	Akute Reticulose	35	38	70	55
20	Morbus Werlhof	12	29	63	88
21	Morbus Werlhof	6	21	50	62
22	Purpura rheumatica	122	67	140	72

Anstieg der Blut- und Thrombocyten-Serotoninkonzentrationen im Verlauf einer Corticoidbehandlung. Dies traf für das Asthma bronchiale, die Colitis ulcerosa, akute und chronische Gelenkerkrankungen, Hepatitiden und Cirrhosen sowie eine Reihe anderer Erkrankungen zu. In einem wei-

teren, in der Auswertung der Verlaufskontrollen beim Asthma nicht berücksichtigten Fall von Status asthmaticus mit einem Ausgangswert von 150 mμg Serotonin/ml Blut kam es 8 Std nach Injektion von 50 mg Prednisolon-Hemisuccinat sogar zu einem Anstieg auf 700 mμg/ml. Dieser Wert liegt bereits deutlich oberhalb der normalen Streuungsbreite. Bei gemeinsamer statistischer Auswertung aller 72 mit Glucocorticoiden behandelten Fälle ergab sich eine signifikante Zunahme der absoluten und auf Thrombocytenzahl bezogenen Serotoninwerte von 64 ± 5 auf 100 ± 10 mμg/ml bzw. von 46 ± 4 auf 64 ± 6 mμg/10^8 Blutplättchen ($P > 0{,}01$ bzw. $> 0{,}02$; vgl. Abb. 3).

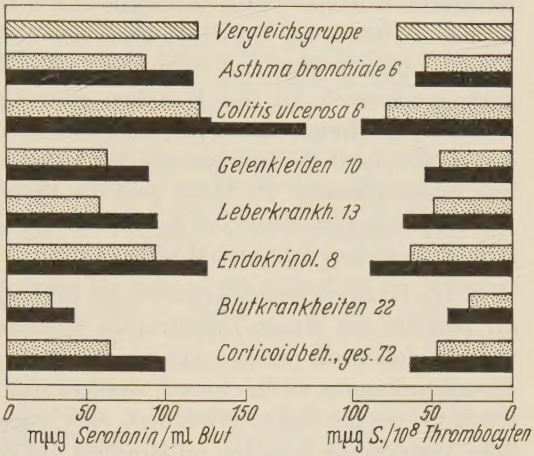

Abb. 3. Serotoningehalt von Blut und Thrombocyten vor (▨) und nach (■) Applikation von Glucocorticoiden

Diskussion

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß sich die Serotoninwerte bei Allergosen nicht von denen normaler Vergleichspersonen unterscheiden. Diese Befunde stimmen überein mit der Auffassung anderer Autoren, die auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen eine wesentliche Rolle des 5-Hydroxytryptamin bei allergischen Reaktionen und auch beim Bronchialasthma des Menschen ablehnten[6a, 27, 38, 40]. Auffallend war die Verminderung des Blutserotoningehalts bei der primär chronischen Polyarthritis[55], während die Werte beim fieberhaften Rheumatismus normal waren. Unsere Befunde erlauben somit, im Gegensatz zu Kerby u. Taylor[32], eine Differenzierung der verschiedenen rheumatischen Erkrankungen. Da bekanntlich die Thrombocyten das Blutserotonin selektiv binden und speichern[64], könnte die bei der primär-chronischen Polyarthritis häufig nachzuweisende Thrombopenie die Verminderung des 5-Hydroxytryptamin verursachen. Jedoch waren auch die auf die Thrombocytenzahl umgerechneten Werte um mehr als die Hälfte der Norm reduziert. Somit kann in Fällen von primär-chronischer Polyarthritis eine Störung des Tryptophan- bzw. Oxytryptophanstoffwechsels vermutet werden. Für diese Auffassung sprechen auch Befunde von Haverback und Mitarbeitern[25], die in 3 Fällen von primär-chronischer Polyarthritis sowie bei 5 von 8 Patienten mit Lupus erythematodes acutus disseminatus eine verminderte Harnausscheidung des Serotoninmetaboliten

5-Hydroxyindolessigsäure beobachteten. Dieses Problem bedarf weiterer experimenteller Klärung.

Während eine Adrenalektomie den Serotoningewebsspiegel bei Ratten erhöht[28], nimmt die Serumkonzentration, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von de Maio[11], in unseren Versuchen ab. Zufuhr von Glucocorticoiden normalisiert den erhöhten Serotoningehalt der Gewebe adrenalektomierter Tiere[28]. Beim Menschen fanden wir, im Gegensatz zu Mitchell u. Cass[45], eine Zunahme der 5-Hydroxytryptamin-Konzentration im Blut. Im Einzelfall kann die Erhöhung sogar den Normalbereich überschreiten und einen Wert erreichen, der im allgemeinen als pathognomonisch für das Bestehen eines Carcinoidsyndroms gilt. Die durch ACTH freigesetzten physiologischen Corticoidmengen reichen dagegen offensichtlich nicht aus, um den Serotoningehalt des Blutes wesentlich zu beeinflussen. Es bleibt nun die Frage, wie sich der Anstieg der Blutserotoninwerte unter der Zufuhr von Cortisonen erklären läßt. Grundsätzlich bestehen folgende Möglichkeiten:

1. Die Glucocorticoide könnten die Bildung von 5-Hydroxytryptamin im Bereich des Magen-Darmtraktes beeinflussen, der beim Menschen wahrscheinlich die einzige Quelle des Blutserotonin darstellt. Für das Histamin konnte nachgewiesen werden, daß die Produktion im Magen durch Corticoide nicht vermindert, eher sogar gesteigert wird[31,51]. Ähnliche Verhältnisse könnten im Hinblick auf die biochemische Verwandtschaft der beiden Amine auch für das Serotonin vorliegen.

2. Unter Glucocorticoiden nimmt die Zahl der Thrombocyten im Blut zu [19,34]. Dadurch erhöht sich die Speicherungskapazität für Serotonin. Ferner könnten die Cortisone aber auch die Bindung des 5-Hydroxytryptamin in den Blutplättchen modifizieren. Diese Möglichkeit käme vor allem bei Blutkrankheiten, nach unseren Befunden insbesondere bei der essentiellen thrombopenischen Purpura, in Frage.

3. Schließlich könnten auch Abbau und Elimination von 5-Hydroxytryptamin durch Corticoide gehemmt werden. Entsprechende Versuche über eine Beeinflussung der Oxyindolessigsäureausscheidung sind augenblicklich im Gange.

Zusammenfassung

1. Der Serotoningehalt des Blutes von Patienten mit allergischen Erkrankungen und fieberhaftem Rheumatismus unterscheidet sich nicht von dem normaler Vergleichspersonen. Bei der primär-chronischen Polyarthritis ist das 5-Hydroxytryptamin im Blut und in den Thrombocyten vermindert.

2. Nach Adrenalektomie sinkt der Serotoningehalt im Rattenserum ab.

3. Die einmalige Applikation von 25 E ACTH beeinflußt die Serotoninkonzentration des Blutes nicht. Dagegen nimmt der 5-Hydroxytryptamingehalt von Blut und Thrombocyten nach Verabreichung von Glucocorticoiden zu.

Literatur

[1] Armitage, P., H. Herxheimer and L. Rosa: Brit. J. Pharmacol. **7,** 625 (1952). — [2] Balzer, H., K. Greeff u. E. Westermann: Klin. Wschr. **34,** 1204 (1956). — [3] Bertelli, A., G. Cantone e L. Martini: Atti Soc. lombarda Sci. med. biol. **9,** 10 (1954). — [4] Bhattacharya, B. K.: Arch. int. Pharmacodyn. **103,** 357 (1955). — [5] Bhattacharya, B. K., and G. P. Lewis: Brit. J. Pharmacol. **11,** 202, 411 (1955). — [6] Benditt, E. P., R. L. Wong, M. Arase and E. Roeper: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **90,** 303 (1955). — [6a] Brocklehurst, W. E.: in CIBA Foundation Symposium on histamine, S. 175. London: Churchill Ltd 1956. — Verh. der III. Internat. Tagg. für Allergie. Paris: Flammarion 1958. — [7] Burn, J. H., D. J. Finney and L. G. Goodwin: Biological standardization, 2nd ed. London: Oxford Univ. Press 1950. — [8] Casentini, S., A. de Poli, S. Hukovic and L. Martini: Endocrinology **64,** 483 (1959). — [9] Casella, C., e G. Rapuzzi: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **33,** 722 (1957). — [10] Costa, E., and G. Zetler: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **98,** 249 (1958). — [11] De Maio, D.: Science **129,** 1678 (1959). — [12] Erspamer, V.: J. Physiol. (Lond.) **127,** 118 (1955). — Rend. Sci. Farm. **1,** 1 (1954). — [13] Lancet **1956/I,** 511. — [14] Fiore-Donati, L., L. Pollice u. L. Chieco-Bianchi: Experientia (Basel) **15,** 193 (1959). — [15] Freyburger, W. A., B. E. Graham, M. M. Rapport, P. H. Seay, W. M. Govier, O. F. Swoap and M. J. van der Brook: J. Pharmacol. exp. Ther. **105,** 80 (1952). — [16] Gaddum, J. H., W. S. Peart and M. Vogt: J. Physiol. (Lond.) **108,** 467 (1949). — [17] Gaddum, J. H., C. O. Hebb, A. Silver and A. A. B. Swan: Quart. J. exp. Physiol. **9,** 240 (1954). — [18] Georges, G.: C. R. Soc. Biol. (Paris) **151,** 692 (1957). — [19] Gordon, A. S.: Recent Progr. Hormone Res. **10,** 339 (1954). — [20] Guillemin, R.: Endocrinology **56,** 248 (1955). — [21] Halpern, B. N.: in CIBA Foundation Symposium on histamine, S. 92. London: Churchill Ltd. 1956. — [22] Halpern, B. N., u. M. Briot: Allergie u. Asthma **2,** 196 (1956). — [23] Hardisty, R. M., and R. S. Stacey: J. Physiol. (Lond.) **130,** 711 (1955). — [24] Brit. J. Haemat. **3,** 292 (1957). — [25] Haverback, B. J., A. Sjoerdsma and L. L. Terry: New Engl. J. Med. **255,** 270 (1956). — [26] Herxheimer, H.: J. Physiol. (Lond.) **120,** 65 P (1953); **128,** 435 (1955). — [27] In: 5-Hydroxytryptamine, S. 163. (ed. by G. P. Lewis) London: Pergamon Press 1958. — [28] Hicks, R., and G. B. West: Nature (Lond.) **181,** 1342 (1958). — [29] Holtz, P.: Dtsch. med. Wschr. **1958,** 681. — [30] Humphrey, J. H. and R. Jaques: J. Physiol. (Lond.) **128,** 9 (1955). — [31] Kapeller-Adler, R.: in CIBA Foundation Symposium on histamine, S. 272. London: Churchill Ltd 1956. — [32] Kerby, G. P., and S. M. Taylor: J. clin. Invest. **38,** 1059 (1959). — [33] Kivalo, E., P. Marjanen u. U. K. Rinne: Acta endocr. (Kbh.) **28,** 553 (1958). — [34] Koller, F., u. H. Zollikofer: Experientia (Basel) **6,** 299 (1950). — [35] Konzett, H.: Brit. J. Pharmacol. **11,** 289 (1956). — [36] Kottegoda, S. R., and J. C. Mott: Brit. J. Pharmacol. **10,** 66 (1955). — [37] Lecomte, J.: Verh. III. Internat. Tag. für Allergie. Paris: Flammarion 1958. — [38] Int. Arch. Allergy **12,** 339 (1958). — [39] Lecomte, J., et P. Fischer: Arch. Int. Physiol. **66,** 50 (1958). — [40] Lecomte, J., and J. Hugues: Int. Arch. Allergy **13,** 364 (1958). — [41] Lembeck, F.: Schweiz. med. Wschr. **1956,** 943. — In: 5-Hydroxytryptamine S. 147 (ed. by G. P. Lewis). London: Pergamon Press 1958. — [42] Michelson, A. L., and W. Hollander: J. clin. Invest. **35,** 724 (1956). — [43] Michelson, A. L., W. Hollander and F. C. Lowell: J. Lab. clin. Med. **51,** 57 (1958). — [44] Mitchell, R. G., H. R. Butt and C. F. Code: J. clin. Invest. **33,** 1199 (1954). — [45] Mitchell, R. G.,

and R. G. Cass: J. clin. Invest. **38**, 595 (1959). — [46] Moussatché, H., u. N. A. Pereira: Naturwissenschaften **43**, 517 (1956). — [47] Paton, W. D. M.: Progr. Allergy **5**, 79 (1958). — [48] Riley, J. F., and G. B. West: J. Path. Bact. **65**, 471 (1953). — [49] Rosenkrantz, A.: Endocrinology **64**, 355 (1959). — [50] Schayer, R. W.: in CIBA Foundation on histamine, S. 183. London: Churchill Ltd 1956. — [51] Schayer, R. W., R. L. Smiley and K. J. Davis: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **87**, 590 (1954). — [52] Scheiffarth, F., L. Zicha, M. Gemählich u. E. Schmid: Allergie u. Asthma **4**, 80, 87 (1958). — [53] Schmid, E., H. Kinzlmeier u. I. Seng: Experientia (Basel) **15**, 230 1959). — [54] Verh. 20. Tgg. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr., Kassel 1959 (im Druck). — [55] Schmid, E., F. Scheiffarth u. L. Zicha: Lancet **1959/II**, 354. — [56] Schmid, E., S. Witte, J. Stern u. K. Th. Schricker: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **65**, 181 (1959). — [57] Schmid, E., L. Zicha, F. Scheiffarth u. O. Büttner: Arzneimittel-Forsch. **8**, 474 (1959). — [58] Schönbaum, E., W. G. P. Casselman and R. E. Large: Canad. J. Biochem. **37**, 399 (1959). — [59] Steiner, F. A., u. Ch. Hedinger: Experientia (Basel) **12**, 109 (1956). — [60] Steiner, F. A., R. E. Siebenmann, C. Sandri u. Ch. Hedinger: Experientia (Basel) **13**, 500 (1957). — [61] Thorson, Å., G. Biörck, G. Björkman u. J. Waldenström: Amer. Heart J. **47**, 795 (1954). — [62] Waalkes, T. P., H. Weissbach, J. Bozicevich and S. Udenfriend: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **95**, 479 (1957). — [63] Weissbach, H., T. P. Waalkes and S. Udenfriend: Science **125**, 235 (1957). — [64] Zucker, M. B.: Progr. Haemat. **2**, 206 (1959).

Anschrift der Verfasser:
Erlangen, Medizinische Universitätsklinik, Krankenhausstraße 12

Druck von J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg o. d. Tbr.

LEBENSLAUF

Am 21. 6. 1936 wurde ich, Hartmut Siede, als Sohn des Lehrers Wilhelm Siede und seiner Ehefrau Martha in Kassel geboren. In Hameln besuchte ich für vier Jahre die Volksschule und bis zur Reifeprüfung Ostern 1956 ein altsprachliches Gymnasium.

Mein Medizinstudium habe ich im S. S. 1956 an der Universität Göttingen begonnen und im Oktober 1958 mein ärztliches Vorexamen abgelegt. Im W. S. 1958/59 und S. S. 1959 setzte ich mein Studium an der Universität Erlangen fort. Nach einem W. S. in Wien studierte ich dann die letzten drei klinischen Semester bis zum S. S. 1961 an der Universität München. Hier habe ich am 21. Februar 1962 mein ärztliches Staatsexamen abgelegt.